

Dijabetička nefropatija

Diabetic nephropathy

Božidar Vujičić^{1*}, Tamara Turk², Željka Crnčević-Orlić², Gordana Đorđević³, Sanjin Rački¹

¹Zavod za nefrologiju i dijalizu,
Klinika za internu medicinu, KBC Rijeka

²Zavod za endokrinologiju, dijabetes i
bolesti metabolizma,
Klinika za internu medicinu, KBC Rijeka

³Zavod za Patologiju i patološku anatomiju,
Medicinski fakultet u Rijeci

Prispjelo: 15. 4. 2010.

Prihvaćeno: 28. 9. 2010.

Adresa za dopisivanje:

Božidar Vujičić, dr. med.

Zavod za nefrologiju i dijalizu,

Klinika za internu medicinu,

Klinički bolnički centar Rijeka,

Tome Strižića 3, 51 000 Rijeka

e-mail: vujcic.bozidar@gmail.com

Sažetak. Šećerna bolest najčešći je uzrok kroničnog bubrežnog zatajenja u svijetu. Patogeneza dijabetičke nefropatije vrlo je složena, a posljedica je međudjelovanja brojnih hemodinamskih i metaboličkih čimbenika. Unatrag nekoliko godina svjedoci smo velikog napretka u razumijevanju čimbenika rizika i patofizioloških mehanizama u razvoju dijabetičke nefropatije te mogućnosti u prevenciji i liječenju tih bolesnika. Cilj svega je sprječavanje napredovanja te kronične bubrežne bolesti u terminalno bubrežno zatajenje.

Ovaj pregledni rad obuhvaća najnovije spoznaje o patologiji, dijagnostici i liječenju dijabetičke nefropatije. Daje nam uvid u mehanizme koji vode patohistološkim promjenama u bubregu te kliničkim posljedicama tih promjena. Sve nas to upućuje na odabir optimalne terapijske strategije. Nadalje, rad opisuje najnovija dostignuća u prevenciji dijabetičke nefropatije utjecajem na glavne čimbenike rizika. Također je ukazano na najučinkovitiji način liječenja pridruženih bolesti dijabetičara, a s ciljem smanjenja ukupne i srčanožilne smrtnosti ove populacije bolesnika.

Ključne riječi: dijabetička nefropatija, kronično bubrežno zatajenje, mikroalbuminurija, RAAS inhibitori, šećerna bolest

Abstract. Diabetes mellitus is the most common cause of chronic renal failure in the world. There appears to be different pathogenetic, hemodynamic and metabolic processes leading to the pathologic mechanisms in diabetic nephropathy. In recent years, great progress has been made in understanding the risk factors and pathogenetic processes in diabetic nephropathy. In addition, new insight into the pathophysiology of this chronic disease has lead to better preventive therapies, treatment possibilities and reduced progression to end stage renal disease.

This review aims to give an overview of the pathology, diagnosis and treatment possibilities of diabetic nephropathy. We give insights into the mechanisms leading to pathological changes in the kidney and clinical parameters associated with these alterations, which allow reliable characterization of the stages of kidney disease and the subsequent choice of treatment strategy. Furthermore, we describe recent developments in the prevention and treatment of diabetic nephropathy targeting the main risk factors, resulting in renal protection and reduced disease progression. Finally, we address how treatment of diabetic nephropathy affects other diabetes associated diseases, and how it reduces overall and cardiovascular mortality in diabetic patients

Key words: chronic renal failure, diabetes, diabetic nephropathy, microalbuminuria, RAAS inhibitors

<http://hrcak.srce.hr/medicina>

UVOD

Šećerna bolest najčešći je uzrok kroničnog zatajenja bubrega među stanovnicima razvijenih zemalja i zemalja u razvoju¹. Dijabetička nefropatija, koju još zovemo Kimmelstiel-Wilsonov sindrom, nodularna dijabetička glomeruloskleroza ili interkapilarni glomerulonefritis, klinički je sindrom koji obuhvaća pojavu albuminurije (> 300 mg/dan ili > 200 mcg/min) potvrđene u najmanje dva mjerenja u razmaku od 3 do 6 mjeseci, trajno i nepovratno smanjenje glomerularne filtracije (engl. *glomerular filtration rate*, GFR) (tablica 1) i arterijsku hipertenziju². Sindrom su otkrili britanski liječnik Clifford Wilson (1906. – 1997.) i američki liječnik Paul Kimmelstiel (1900. – 1970.), a prvi je put objavljen u literaturi 1936. godine³.

Dijabetička nefropatija kronična je komplikacija šećerne bolesti i većinom se javlja u šećernoj bolesti tipa 1 (uništenje beta stanica – apsolutni manjak inzulina) te šećernoj bolesti tipa 2 (inzulinska rezistencija i/ili smanjeno lučenje inzulina)⁴.

Postoji pet stadija u razvoju dijabetičke nefropatije:

Stadij I: Hipertrofijska hiperfiltracija. U tom je stadiju GFR normalna ili povišena. Uglavnom traje oko pet godina od početka bolesti. Veličina bubrega povećava se za oko 20 %, a protok plazme kroz bubrege za 10 do 15 %, dok su albuminurija i krvni tlak u referentnim vrijednostima.

Stadij II: Tihi stadij. U tom stadiju koji počinje otprilike nakon dvije godine od početka bolesti, već postoji bubrežno oštećenje uz zadebljanje bazalne membrane i proliferaciju mezangija, no nema razvijenih kliničkih znakova bolesti. GFR se vraća na normalne vrijednosti. Mnogi bolesnici ostaju u ovom stadiju do kraja života.

Stadij III: Stadij mikroalbuminurije (albumin $30 - 300$ mg/dU) ili početne nefropatije. Klinički, to je

prvi detektibilan znak oštećenja glomerula. Nastaje obično nakon pet do deset godina od početka bolesti. Krvni tlak može biti povišen ili normalnih vrijednosti. U ovaj stadij uđe približno do 40 % bolesnika.

Stadij IV: Kronično bubrežno zatajenje (KBZ) je ireverzibilan stadij. Dolazi do pojave proteinurije (albumin > 300 mg/dU), sniženja GFR ispod 60 ml/min/ $1,73$ m², a krvni tlak je povišen.

Stadij V: Terminalno bubrežno zatajenje (TBZ) (GFR < 15 ml/min/ $1,73$ m²). U oko 50 % bolesnika s KBZ javlja se potreba za nadomještanjem bu-

Pri pojavi hematurije, težeg nefrotskog sindroma i/ili brzo napredujućeg pogoršanja bubrežne funkcije, a bez istodobno nazočne dijabetičke retinopatije u bolesnika sa šećernom bolešću, valja imati na umu da u podlozi može biti nedijabetička bubrežna bolest.

Otkrivanje primarne bolesti glomerula u bolesnika sa šećernom bolešću, sa ili bez razvijene dijabetičke nefropatije, može promijeniti terapijski pristup, tijek i ishod te bubrežne bolesti.

bubrežne funkcije (peritonejska dijaliza, hemodijaliza, transplantacija bubrega)⁵.

U početnim stadijima dijabetičke nefropatije ultrazvučni nalaz povećanih dimenzija bubrega uz registraciju i kvantifikaciju podataka dobivenih doplerskom tehnikom može biti rani morfološki znak parenhimskog bubrežnog oštećenja, a proteinurija i GFR najbolji su pokazatelj stupnja razvoja tog oštećenja⁶.

EPIDEMIOLOGIJA

U ranim osamdesetim godinama prošlog stoljeća potvrđeno je da mala količina albumina u urinu ima prognostičku vrijednost u razvoju bubrežnog

Tablica 1. Pad glomerularne filtracije u različitim stadijima oštećenja glomerularne membrane u šećernoj bolesti tip 1 i tip 2. Izvor: <http://emedicine.medscape.com/article/238946-overview>. Pristupljeno 1. 6. 2010.

Table 1. Rate of decline in glomerular filtration rate in various stages of type 1 and type 2 diabetes. Available at: <http://emedicine.medscape.com/article/238946-overview>.

	Pad glomerularne filtracije (ml/min/godina)	
	Tip 1	Tip 2
Šećerna bolest		
Normoalbuminurija	1,2 – 3,6	0,96
Mikroalbuminurija	1,2 – 3,6	2,4
Proteinurija	9,6 – 12	5,4 – 7,2

oštećenja u dijabetičara tipa 1 i tipa 2⁷. Taj je stadij bubrežnog oštećenja nazvan stadijem mikroalbuminurije ili početne nefropatije. Približno 20 do 30 % bolesnika razvije mikroalbuminuriju nakon 15 godina trajanja bolesti, a manje od polovice razvit će pravu nefropatiju⁸. Prema rezultatima *European Diabetes (EURODIAB) Prospective Complications Study Group* ukupna pojavnost mikroalbuminurije u dijabetičara tipa 1 je 12,6 % tijekom 7,3 godina, a prema 18-godišnjoj danskoj studiji u ~ 33 % dijabetičara tipa 2^{9,10}. Prema *United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)*, u dijabetičara tipa 2 u Velikoj Britaniji incidencija mikroalbuminurije je 2 % godišnje, a prevalencija je 25 % deset godina nakon postavljanja dijagnoze². Do proteinurije dolazi u oko 15 – 40 % dijabetičara tipa 1, najčešće nakon 15 – 20 godina trajanja osnovne bolesti¹¹. U dijabetičara tipa 2 prevalencija je varijabilna, u prosjeku 5 – 20 %². Dijabetička nefropatija češće se javlja u Afroamerikanca, Azijata te Američkih Indijanaca¹². U bijelaca je učestalost progresivne bubrežne bolesti češća u dijabetičara tipa 1 nego u dijabetičara tipa 2, ali je kod njih ukupno puno učestalija u populaciji zbog znatno većeg broja bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 u odnosu na tip 1¹³. Zanimljiva je pojavnost nefropatije u skupini Pima Indijanaca. Naime, prema studiji iz 1990. godine, nefropatija se razvila u oko 50 % Pima Indijanaca sa šećernom bolešću tipa 2 nakon 20 godina bolesti, a 15 % njih je već tada bilo u terminalnom stadiju bubrežnog zatajenja¹⁴.

Epidemiološke podatke o šećernoj bolesti i njenim komplikacijama u Republici Hrvatskoj možemo dobiti iz Nacionalnog registra osoba sa šećernom bolešću CroDiab, prema kojem je udio bolesnika s mikroalbuminurijom 28,08 %¹⁵.

U Sjedinjenim Američkim Državama učestalost dijabetičke nefropatije među bolesnicima koji započinju s nadomještanjem bubrežne funkcije udvostručila se u razdoblju od 1991. do 2001.¹². Na sreću, taj se trend smanjio, najvjerojatnije zbog bolje prevencije i sve ranijeg postavljanja dijagnoze te liječenja šećerne bolesti¹⁶.

PATOLOGIJA

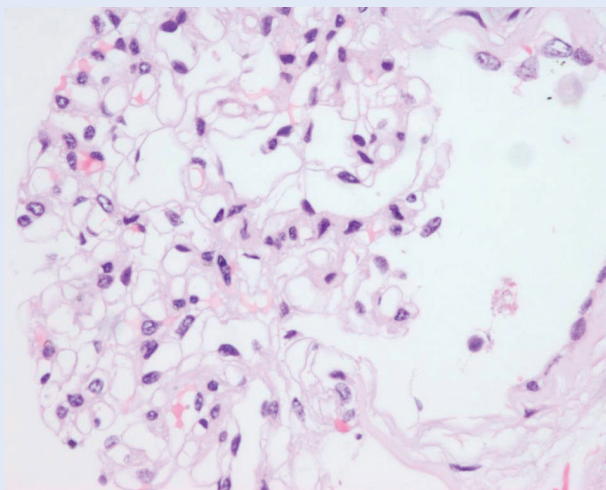
Glomerularna filtracijska barijera predstavlja kompleksno biološko sito. Za razliku od ostalih

kapilara u organizmu, glomerularne kapilare imaju izraženu propusnost za vodu (hidraulički konduktivitet), a relativno su nepropusne za velike molekule. Takvu propusnost omogućuje jedinstvena troslojna struktura glomerularne filtracijske membrane: endotel sa svojim glikokaliksom, glomerularna bazalna membrana i podociti (glomerularne visceralne epitelne stanice). Patološke promjene na glomerulu javljaju se u bolesnika s višegodišnjom šećernom bolešću prije pojave mikroalbuminurije.

Težina oštećenja glomerula proporcionalna je GFR, trajanju šećerne bolesti i regulaciji glikemije^{17,18}. Glavne patohistološke promjene u dijabetičkoj nefropatiji su: zadebljanje glomerularne bazalne membrane (GBM), ekspanzija mezangija, nodularna skleroza – Kimmelstiel-Wilsonova promjena, difuzna glomeruloskleroza, tubulointersticijska fibroza te arterioskleroza i hijalinoza žilja bubrega (slike 1 – 3). Od ostalih patoloških lezija treba spomenuti hijalinozu ili tzv. fibrinsku kapu koja predstavlja akumulaciju hijalinog materijala između endotelnih stanica i glomerularne bazalne membrane (slika 4)¹⁹. Fibrinska kapa javlja se u otprilike 60 % slučajeva, a vjeruje se da je povezana s kroničnom ishemijom²⁰.

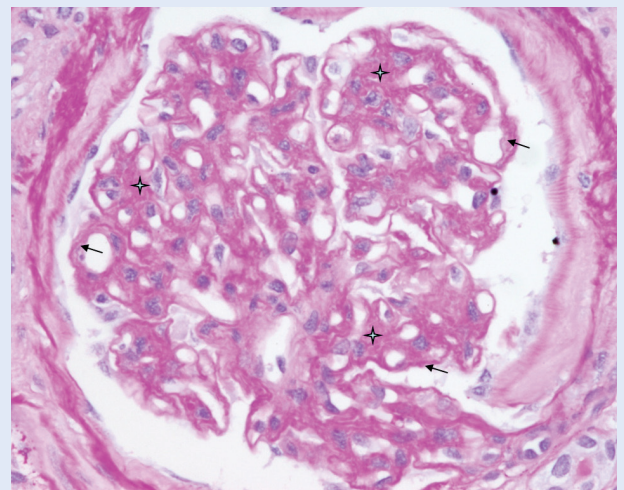
Postoji značajno preklapanje navedenih oštećenja u bolesnika s različitim stadijem albuminurije neovisno imaju li šećernu bolest tipa 1 ili tipa 2¹⁷. Svi histološki obrasci imaju istovjetan prognostički značaj. No, ekspanzija mezangija i glomerularna skleroza ne razvijaju se paralelno, što ukazuje na međusobno različitu patogenezu u sklopu dijabetičke nefropatije²¹. Svjetlosnom mikroskopijom lako se uočava i gubitak broja podocita glomerula bolesnika sa šećernom bolešću tip 1 i tip 2²².

Budući da se histološke promjene u šećernoj bolesti tip 1 i tip 2 u mnogočemu preklapaju, Znanstveni odbor Društva za patološku anatomiju bubrega utvrdio je Patološku klasifikaciju dijabetičke nefropatije prema kojoj se dijabetička nefropatija histološki dijeli u četiri stadija oštećenja glomerula (tablica 2). Ista je skupina međunarodnih stručnjaka utvrdila bodovni sustav za histološke promjene intersticija i pripadajućeg žilja (tablica 3)²³. Glomerularne skleroze može nastati i u drugim patološkim stanjima u dijabetičara, koja nisu dijabetička nefropatija:



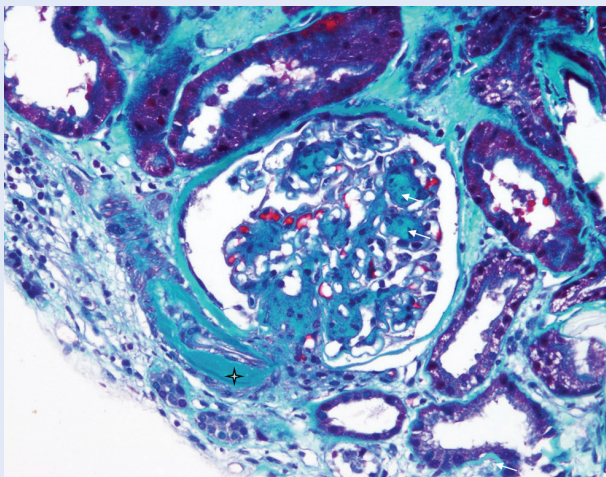
Slika 1. Mikrofotografija prikazuje nježnu strukturu normalnog glomerula s tankom glomerularnom bazalnom membranom i neprepoznatljivim mezangijem. Bojenje HE, X 400.

Figure 1. Microphotography shows delicate structure of normal glomerulus with thin glomerular basement membrane and unrecognizable mesangium. HE stain, X 400.



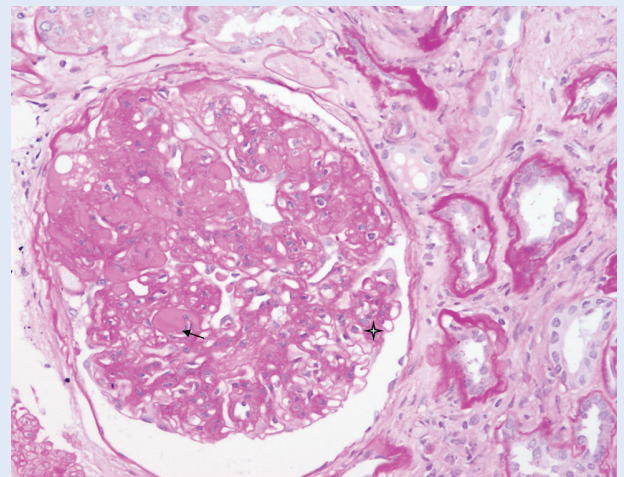
Slika 2. Stadij II b dijabetičke nefropatije. Difuzna ekspanzija mezangija (zvjezdica) uz zadebljanje glomerularne bazalne membrane (strelica). Bojenje PAS, X 400.

Figure 2. Class II b diabetic nephropathy. Diffuse expansion of mesangium (star) and diffuse thickening of the glomerular basement membrane (arrow). PAS stain, X400.



Slika 3. Stadij III dijabetičke nefropatije. Strelice pokazuju sklerotične noduse u nodularnoj dijabetičkoj nefropatiji (Kimmelstiel–Wilson). Hijalinoza aferentne i eferentne arteriole karakteristična je za dijabetičku nefropatiju (zvjezdica). U donjem desnom uglu strelica pokazuje zadebljanu tubularnu bazalnu membranu. Bojenje Mallory, X 100.

Figure 3. Class III diabetic nephropathy. Sclerotic nodule (Kimmelstiel–Wilson) in nodular diabetic nephropathy (arrow). Afferent and efferent arteriolar hyalinosis is characteristic for diabetic nephropathy (star). The arrow in the lower right corner indicates thickening of the tubular basement membrane. Mallory stain, X 100.



Slika 4. Fibrinska kapa (strelica) karakteristična za dijabetičku nefropatiju uzrokovanu insudacijom i akumulacijom glikoliziranih proteina plazme između endotela i GBM. Zvjezdica označava difuznu ekspanziju mezangija. Bojenje PAS, X 200.

Figure 4. Fibrin cap (arrow) is characteristic for diabetic nephropathy. It is caused by insudation and accumulation of glycosylated plasma proteins between the glomerular endothelium and the glomerular basement membrane. Diffuse expansion of mesangium is designated by four point star. PAS stain, X 200.

Tablica 2. Četiri stadija oštećenja glomerula u dijabetičkoj nefropatiji (prilagođeno prema referenci 23)**Table 2.** Four classes of glomerular lesions in diabetic nephropathy (adapted from reference 23)

Stadij	Opis	Uključni kriteriji
I	Umjerene ili nespecifične promjene vidljive svjetlosnim mikroskopom i zadebljanje GBM dokazano elektronskim mikroskopom	Nalaz biopsije ne zadovoljava kriterije za stadije II, III ili IV, GBM > 395 nm u žena i > 430 nm u muškaraca starih devet godina ili više
II a	Umjerena ekspanzija mezangija	Nalaz biopsije ne zadovoljava kriterije za stadij III ili IV, umjerena proliferacija mezangija u > 25 % pregledanog mezangija
II b	Jaka ekspanzija mezangija	Nalaz biopsije ne zadovoljava kriterije za stadij III ili IV, jaka ekspanzija mezangija u > 25 % pregledanog mezangija
III	Nodularna skleroza (Kimmelstiel-Wilsonove lezija)	Nalaz biopsije ne zadovoljava kriterije za stadij IV, najmanje jedna uvjerljiva Kimmelstiel-Wilsonove lezija
IV	Uznepredovala dijabetička glomeruloskleroza	Glomerularna skleroza u > 50 % glomerula, oštećenje stadija I – III

GBM, glomerularna bazalna membrana.

^a Granična vrijednost debljine GBM uzeta je na temelju dosad učinjenih direktnih mjerenja s elektronskim mikroskopom.

Tablica 3. Intersticijska i žilna oštećenja u dijabetičkoj nefropatiji (adaptirano prema referenci 23)**Table 3.** Interstitial and vascular lesions of diabetic nephropathy (adapted from reference 23)

Oštećenje	Kriteriji (mjerila)	Bodova
Intersticij		
IFTA	Bez IFTA	0
	< 25 %	1
	25 % – 50 %	2
	> 50 %	3
Upala intersticija	Bez upalnih stanica	0
	Infiltracija u području IFTA	1
	Infiltracija u području bez IFTA	2
Žilje		
Hijalinoza arteriola	Bez hijalinoze	0
	Najmanje jedno područje arteriolarne hijalinoze	1
	Više od jednog područja arteriolarne hijalinoze	2
Nazočnost velikih žila		Da/Ne
Arterioloskleroza (boduje se najzahvaćenija žila)	Nema zadebljanja intime	0
	Zadebljanje intime je manje od debljine medije	1
	Zadebljanje intime je veće od debljine medije	2

IFTA, intersticijska fibroza i tubularna atrofija

- a) disproteinemije (amiloidoza i druge glomerulske bolesti s odlaganjem depozita)
- b) stanja kronične ishemije (cijanotična kongenitalna srčana bolest)
- c) kronični membranoproliferativni glomerulonefritis
- d) idiopatske bolesti najčešće udružene s pušenjem i povišenim arterijskim tlakom²⁴.

To znači da se patološki nalazi urina u dijabetičara (proteinurija i eritrociturija) ne moraju i ne smiju uvijek smatrati posljedicom dijabetičke nefropati-

je, koja zbog toga postaje dijagnostički izazov i za kliničara i za patologa²⁵. Stoga, pri pojavi hematurije, težeg nefrotskog sindroma i/ili brzo napredujućeg pogoršanja bubrežne funkcije, a bez istodobno nazočne dijabetičke retinopatije u bolesnika sa šećernom bolešću, valja imati na umu da u podlozi može biti nedijabetička bubrežna bolest. Biopsija bubrega s kompletnom analizom dobivenog uzorka (svjetlosna, imunofluorescentna i elektronska mikroskopija) predstavlja *zlatni standard* za postavljanje dijagnoze nedija-

betičke bubrežne bolesti. Otkrivanje primarne bolesti glomerula u bolesnika sa šećernom bolešću, sa ili bez razvijene dijabetičke nefropatije, može promijeniti terapijski pristup, tijek i ishod te bubrežne bolesti²⁶.

PATOGENEZA

Patogeneza dijabetičke nefropatije vrlo je složena, a posljedica je međudjelovanja hemodinamskih i metaboličkih čimbenika.

Glomerularna hiperfiltracija

Intraglomerularno povišenje tlaka i hiperfiltraciju kao rane pojave u razvoju dijabetičke nefropatije opisali su Stadler i Schmidt 1959. godine²⁷. Morgensen je 70-ih godina prošlog stoljeća upozorio da čak 40% novootkrivenih dijabetičara ima povišenu glomerularnu filtraciju²⁸.

Iako mehanizam nastanka hiperfiltracije nije do kraja poznat, u njen je nastanak uključeno nekoliko čimbenika.

Hormoni

Uloga hormona eksperimentalno je dokazana u studiji Serrija i sur. gdje je infuzijom analoga somatostatina (oktreotid) djelomično došlo do smanjenja hiperfiltracije i veličine bubrega. U toj studiji su regulacija glikemije, razina glukagona i hormona rasta u plazmi ostali nepromijenjeni, a došlo je do pada koncentracije inzulinu-sličnog hormona rasta-1 (engl. *insulin-like growth factor*, IGF-1) u plazmi²⁹. Patogenetska uloga IGF-1 nije do kraja razjašnjena, no poznato je da egzogena administracija ovog hormona u nedijabetičara dovodi do vazodilatacije aferentne arteriole glomerula i porasta GFR – promjena koje vidimo i u početnoj dijabetičkoj nefropatiji³⁰. Istovjetne se hemodinamske promjene, uz povećanje bubrega, događaju u eksperimentalnih životinja nakon infuzije IGF-1³¹. Spolni hormoni također mogu imati utjecaj na hiperfiltraciju. U studiji Cherneyja i suradnika uočeno je da u žena kao odgovor na hiperglikemiju dolazi do smanjenja protoka krvi kroz bubrege uz smanjenje žilnog otpora, dok u muškaraca ne dolazi do opisanih promjena³². U istoj je studiji dodatkom inhibitora angiotenzin-konvertirajućeg enzima (engl. *angiotensin-converting enzyme inhibitor*, ACEI), došlo do smanje-

nja arterijskog tlaka u oba spola, ali je samo u žena došlo do smanjenja GFR³².

Sorbitol

Enzim aldoza reduktaza pretvara unutarstaničnu glukozu u sorbitol koji ostaje u stanici. Iako je istraživanje u populaciji bolesnika sa šećernom bolešću tipa 1 i poznatom hiperfiltracijom pokazalo da infuzija inhibitora aldoza reduktaze (tolrestat) snižava GFR do normalnih vrijednosti, moguću terapijsku primjenu ovog agensa potrebno je potvrditi u većem broju studija³³.

Pojačana reapsorpcija natrija i tubuloglomerularni *feedback*

Pojačana tubularna reapsorpcija natrija zbog većeg kotransporta natrij-glukoza dovodi do uvećanja izvanstaničnog volumena tekućine, a što utječe na povećanje GFR³⁴. U eksperimentalnom modelu šećerne bolesti pokazano je da hiperinzulinemija i blaga hiperglikemija stimuliraju reapsorpciju natrija u proksimalnom tubulu, a posljedica toga je smanjen dotok tekućine u distalni tubul, što aktivira tzv. tubuloglomerularni *feedback* mehanizam u makuli densi³⁵. To izaziva dilataciju aferentne arteriole te dolazi do povećanja GFR. U tom je slučaju hiperfiltracija od strane bubrega reakcija u svrhu postizanja poremećene ravnoteže zbog pojačane reapsorpcije natrija u proksimalnom tubulu te posljedično veće retencije tekućine. Iako je utjecaj glomerularne hiperfiltracije u patogenezi dijabetičke nefropatije neupitan, ona sama nije dostatna za razvoj bubrežnog oštećenja.

Slaba kontrola metaboličkih faktora

Produkti glikozilacije

U kroničnoj hiperglikemiji određena se količina glukoze u suvišku spaja sa slobodnim aminokiselinama u sklopu cirkulirajućih ili tkivnih proteina. Tim neenzimatskim procesom u početku nastaju rani reverzibilni produkti glikozilacije, a nakon toga ireverzibilni krajnji produkti glikozilacije (engl. *advanced glycosylation end products* – AGEs) koji se nakupljaju u tkivu i pridonose razvoju mikrovaskularnih komplikacija šećerne bolesti³⁶.

AGEs moduliraju aktivaciju stanica, transdukciju signala, izražaj citokina i čimbenika rasta kroz aktivaciju R-ovisnih i R-neovisnih signalnih putova.

Vezivanjem na svoje receptore na podocitima, AGEs mogu inducirati ekspresiju nekih čimbenika koji se smatraju ključnim u patogenezi razvoja dijabetičke nefropatije, poput transformirajućeg čimbenika rasta beta (engl. *transforming growth factor-beta* – TGF- β) i čimbenika rasta vezivnog tkiva (engl. *connective tissue growth factor* – CTGF)³⁷.

U nedijabetičnih miševa infuzija ranih produkata glikozilacije u svrhu postizanja koncentracije poput one u dijabetičkih povećava protok krvi kroz

U kroničnoj hiperglikemiji glukoza se u suvišku spaja sa slobodnim aminokiselinama u sklopu cirkulirajućih ili tkivnih proteina. Time nastaju ireverzibilni krajnji produkti glikozilacije koji pridonose razvoju mikrovaskularnih komplikacija šećerne bolesti. Vezivanjem na svoje receptore na podocitima mogu inducirati ekspresiju nekih čimbenika rasta koji se smatraju ključnim u patogenezi razvoja dijabetičke nefropatije.

bubrege, GFR i intraglomerularni tlak, što je karakteristično za neliječenu šećernu bolest³⁸.

Hiperglikemija

Iz rezultata *in vitro* studija znamo da hiperglikemija direktno utječe na umnažanje mezangija i njegovo oštećenje proliferacijom matriksa i glikozilacijom proteina u njegovoj strukturi^{39,40}.

Protein kinaza C

Aktivacija protein kinaze C (PKC) jedan je od glavnih medijatora hiperglikemijom inducirane ozljede tkiva. Naime, aktivacija PKC dovodi do povećanja vaskularne propusnosti, do povećanja sinteze komponenata ekstracelularnog matriksa te do povećanja produkcije slobodnih radikala kisika (engl. *reactive oxygen species* – ROS), važnih medijatora bubrežnog oštećenja⁴¹.

Ekspresija heparanaze

U patogenezi dijabetičke nefropatije važnu ulogu ima i regulacija ekspresije heparanaze. Smanjenje heparin sulfata na površini endotelne stanice dovodi do promjene negativnog naboja glikokalisa i posljedično do povećane propusnosti filtracijske membrane glomerula za albumin⁴².

Slobodni radikali kisika

Sve je veći broj dokaza o važnosti ROS-a u patogenezi dijabetičke nefropatije. Iako produkcija ROS-a može biti posredovana brojnim mehanizmima, u njihovom nastajanju najvažniju ulogu ima produkcija superoksida glikolizom i oksidativnom fosforilacijom u mitohondriju. ROS aktiviraju sve najvažnije patogenetske mehanizme kao što su povećana produkcija AGEs, povećan tok glukoze poliolskim putem te aktivacija PKC⁴³. Osim toga, ROS direktno oštećuju endotelni glikokaliks što dovodi do albuminurije i bez oštećenja same GBM.

Prorenin

Povišena vrijednost serumskog prorenina čimbenik je rizika za razvoj dijabetičke nefropatije u djece i adolescenata⁴⁴. Prorenin se veže za specifični tkivni receptor kojim dolazi do aktivacije signalnog puta mitogen-aktivirajućih protein kinaza (engl. *mitogen-activated protein kinases* – MAPK) što potencira nastajanje bubrežnog oštećenja⁴⁵. Na moguću važnu ulogu prorenina u razvoju dijabetičke nefropatije ukazali su Ichihara i sur. na eksperimentalnom modelu dijabetičke nefropatije. Naime, u njihovoj studiji produljena blokada proreninskog receptora poništila je aktivaciju MAPK i na taj način je preveniran razvoj dijabetičke nefropatije usprkos povišenoj aktivnosti angiotenzina II⁴⁶.

Citokini i čimbenici rasta

Hiperglikemija stimulira povećanu ekspresiju različitih čimbenika rasta kao i aktivaciju citokina, što ukupno pridonosi napredovanju bubrežnog oštećenja^{47,48}.

U uzorcima biopsata bubrega bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2 pronađen je značajan porast ekspresije čimbenika rasta trombocitnog podrijetla (engl. *platelet derived growth factor* – PDGF). Čak štoviše, mjesto ekspresije ovog čimbenika usko je vezano uz područja intesticijske fibroze i kao takvo važno u patogenezi nastanka fibroze u bubrežnoj ozljedi⁴⁹.

Hiperglikemija također pojačava ekspresiju TGF- β u glomerulima, a proteini matriksa specifično su stimulirani tim čimbenikom rasta⁵⁰. Nadalje, u šećernoj bolesti je smanjena ekspresija zaštitnog koštanog morfogenetskog proteina se-

dam (engl. *bone morphogenic protein seven* – BMP-7), a povećana je ekspresija profibrogenog TGF-beta^{51,52}.

Ekspresija nefrina

Nefrin je transmembranski protein, glavni gradivni element *slit* dijafragme i kao takav vrlo je važan protein u održavanju integriteta filtracijske membrane. Novija istraživanja ukazuju na povezanost smanjenja ekspresije nefrina s progresijom albuminurije u modelu humane dijabetičke nefropatije⁵³.

ČIMBENICI RIZIKA

Više je čimbenika rizika za razvoj dijabetičke nefropatije, a jednostavno ih možemo podijeliti na one na koje ne možemo utjecati (genetski čimbenici, spol, dob i rasa) te na one na koje možemo i moramo utjecati (hiperglikemija, hipertenzija, dislipidemija i GFR)⁵⁴.

Genetička predodređenost

Genetička predodređenost bitno određuje pojavnost i težinu dijabetičke nefropatije^{19,41}. Veća vjerojatnost za razvoj dijabetičke nefropatije postoji među braćom ili u djeteta čiji roditelj ima dijabetičku nefropatiju, neovisno o tome radi li se o šećernoj bolesti tipa 1 ili tipa 2⁵⁵. Postoji vjerojatnost od 14 % da će dijete roditelja bez proteinurije razviti kliničku proteinuriju, 23 % u slučaju da jedan od roditelja ima proteinuriju te 46 % u slučaju da oba roditelja imaju proteinuriju. Taj se povećani rizik ne može objasniti duljinom trajanja šećerne bolesti, povišenim arterijskim tlakom ili stupnjem regulacije glikemije, međutim genetska predodređenost za prekomjerni unos soli i arterijsku hipertenziju može biti značajna. Iako su kromosomi 3, 7, 18 i 20 bili povezivani s većom mogućnošću razvoja dijabetičke nefropatije, zbog nedosljednosti rezultata studija na polju genetskih čimbenika važnih u razvoju te bolesti danas se još uvijek sa sigurnošću ne može govoriti o određenim predisponirajućim genetičkim determinantama.

Rasa

Incidencija dijabetičke nefropatije povećana je u afroameričkim, američkomeksičkim i indoazijskim etničkim skupinama. Pojavnost i težina bo-

lesti veća je u crnaca (tri do šest puta u usporedbi s bijelcima), američkim Meksikancima, a posebice u skupini Pima Indijanaca u sjeverozapadnom dijelu SAD-a⁵⁶. To zapažanje u genetski neskladnim populacijama sugerira primarnu ulogu socioekonomskih čimbenika, kao što su način prehrane, loša kontrola glikemije, krvnog tlaka i tjelesne težine.

Dob

U dijabetičara tipa 2, godine starosti i dužina trajanja šećerne bolesti povećavaju rizik za razvoj albuminurije⁵⁴. U populacijskoj studiji na 1.586 Pima Indijanaca sa šećernom bolešću tipa 2 uočeno je da su oni kojima je bolest dijagnosticirana prije dvadesete godine života imali veći rizik za razvoj terminalnog bubrežnog zatajenja (25 naspram 5 bolesnika na 1.000 incidentnih bolesnika)⁵⁶. Prema studiji Svenssona i sur. u dijabetičara tipa 1 rizik za razvoj terminalnog bubrežnog zatajenja izrazito je nizak za bolesnike kojima je dijagnoza postavljena unutar prvih pet godina života⁵⁷.

Povišeni arterijski tlak

Poznata je visoka stopa prevalencije hipertenzije u bolesnika s tipom 1 DM (40 %) te s tipom 2 DM (70 %), čak i prije pojave mikroalbuminurije.

U nekoliko je velikih kliničkih studija (UKPDS, ADVANCE) dokazana uzročno-posljedična povezanost povišenog arterijskog tlaka i dijabetičke nefropatije^{2,58}. Povrh toga, najmanje tri čimbenika pridonose razvoju povišenog arterijskog tlaka u tom metaboličkom poremećaju: hiperinzulinemija, prekomjerni volumen izvanstanične tekućine i povećana arterijska krutost. Hiperinzulinemija pridonosi razvoju povišenog arterijskog tlaka putem inzulinske rezistencije kod šećerne bolesti tipa 2 ili davanjem inzulina *per se*. Studija Randerreea i sur. u 80 bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 koji su započeli liječenje egzogenim inzulinom pokazala je povišenje arterijskog tlaka od 132/81 mmHg do 149/89 mmHg⁵⁹. Taj hipertenzivni odgovor, iako nije zabilježen u svim kliničkim studijama, najvjerojatnije je posredovan povećanjem tjelesne težine u kombinaciji s prohipertenzivnim učinkom inzulina. Hiperinzulinemija bi mogla biti poveznica između debljine i povišenog arterijskog tlaka u dijabetičara i nedijabetičara,

budući da pojačava simpatičku aktivnost i retenciju natrija u bubrežima.

Zadržavanje natrija i vode potaknuto je samim inzulinom, a pojačana filtracija glukoze potaknuta hiperglikemijom. Višak filtrirane glukoze reapsorbira se (sve dok postoji umjerena hiperglikemija) u proksimalnom tubulu preko natrij-glukoza kotransporta, što usporedno vodi ka povećanju reapsorpcije natrija⁶⁰. Reapsorpcija natrija ima učinak na povišenje arterijskog tlaka, što se može prevenirati i regulirati prehranom bez dodavanja soli.

U bolesnika sa šećernom bolešću postoji povećana krutost arterija koja nastaje zbog povećane glikolizacije proteina te posljedično razvojem arterioskleroze. Smanjena elastičnost arterija u stanjima intolerancije glukoze i šećerne bolesti pridonosi porastu sistoličkog tlaka kao neovisnog čimbenika rizika smrtnosti⁶¹.

Veličina glomerularne filtracije

Veličina GFR u trenutku postavljanja dijagnoze predstavlja čimbenik rizika za razvoj dijabetičke nefropatije. Naime, u približno polovice dijabetičara tipa 1 u kojih bolest traje manje od pet godina, postoji povišenje GFR za oko 25 – 50 % od normalnih vrijednosti. Upravo su ovi bolesnici izloženi povećanom riziku razvoja dijabetičke nefropatije⁶².

Dinamiku strukturalnih i hemodinamskih promjena podupiru povećanje intraglomerularnog tlaka s posljedičnom hiperfiltracijom i glomerularna hipertrofija s oštećenjem stijenke endotela. Snažna kontrola glikemije, ograničen unos proteina i kontrola krvnog tlaka usporavaju napredovanje bubrežne bolesti u tom slučaju⁶³. Situacija u šećernoj bolesti tipa 2 nešto je drukčija. Više od 45 % bolesnika u trenutku postavljanja dijagnoze ima GFR koja je dvije standardne devijacije veća od GFR kontrolnih skupina (nedijabetičari i pretili bolesnici iste dobi)⁶⁴. Doduše, veličina hiperfiltracije (prosječno 117 – 133 ml/min) manja je nego u šećernoj bolesti tipa 1. Dijabetičari tipa 2 starije su životne dobi i shodno tome imaju veću vjerojatnost za razvoj aterosklerotskih žilnih promjena koje utječu na GFR i veličinu glomerula⁶⁵. Uloga intraglomerularne hipertenzije u patogenezi dijabetičke nefropatije objašnjava zbog čega je sistemska hipertenzija bitan čimbenik rizika za raz-

voj ove bubrežne bolesti⁶⁶. Istraživanja u eksperimentalnih životinja pokazala su da je šećerna bolest povezana s oštećenjem bubrežne autoregulacije. Kao rezultat toga, povišen arterijski krvni tlak ne izaziva očekivanu vazokonstrikciju aferentne arteriole čime bi se umanjio prijenos povišenog sistemskog krvnog tlaka na intraglomerularni⁶⁷.

Regulacija glikemije

Dijabetička nefropatija češće se razvija u bolesnika s lošijom regulacijom glikemije. Stupanj kontrole glikemije vrlo je važan prediktor razvoja TBZ⁶⁸. U studiji Krolewskog i sur. prevalencija razvoja TBZ bila je 36 % u skupini s najgorom kontrolom glikemije u usporedbi s 9 % u skupini s dobro reguliranom glikemijom⁶⁹.

Općenito je prihvaćeno da je stupanj kontrole glikemije vrlo važan čimbenik nastanka i razvoja dijabetičke nefropatije.

Debljina

Visoki indeks tjelesne mase povećava rizik za razvoj kronične bubrežne bolesti u dijabetičara⁵⁴. Nadalje, dijeta primjerena šećernoj bolesti i smanjenje tjelesne težine smanjuju proteinuriju i popravljaju bubrežnu funkciju u tih bolesnika⁷⁰. Doduše, uloga debljine kao rizika za razvoj dijabetičke nefropatije (neovisno u šećernoj bolesti i kontroli glikemije) nije jasno dokazana.

Pušenje

Iako je nekoliko studija pokazalo vezu između pušenja i progresije dijabetičke nefropatije, velika prospektivna studija Hovinga i suradnika nije uspjela prikazati povezanost pušenja i smanjenja stope GFR u bolesnika sa šećernom bolešću sa ili bez terapije ACEI⁷¹.

Oralni kontraceptivi

Istraživanje Ahmeda i sur. ukazuje na povezanost uporabe oralnih kontraceptiva i razvoja dijabetičke nefropatije⁷².

Premda svaki od gore navedenih čimbenika povećava rizik za razvoj dijabetičke nefropatije, niti jedan nije dovoljno prediktivan za razvoj bolesti u pojedinog bolesnika.

VEZA IZMEĐU DIJABETIČKE NEFROPATIJ E I RETINOPATIJ E

Dijabetičari tipa 1 s nefropatijom gotovo uvijek imaju razvijene i druge komplikacije osnovne bolesti kao što su retinopatija i neuropatija⁹. Retinopatiju je lako klinički prepoznati, a uvijek prethodi pojavi klinički uočljive nefropatije u istog bolesnika, što suprotno nije slučaj. Naime, mali broj bolesnika s uznapredovanom retinopatijom ima i histološke promjene na glomerulima i mikroalbuminuriju, no većina nema biopsijom dokazanu bubrežnu bolest⁷³. Povezanost dijabetičke nefropatije i retinopatije manja je u dijabetičara tipa 2. U studiji koju su proveli Parving i sur. na 35 bolesnika sa šećernom bolešću neovisnom o inzulinu i proteinurijom (> 300 mg/dan), 27 (77 %) bolesnika imalo je biopsijom dokazanu nefropatiju⁷⁴. Dijabetičku retinopatiju imalo je 15 od tih 27 bolesnika (56 %). Daljnjom analizom uočeno je da među bolesnicima bez retinopatije, približno 30 % nije imalo dijabetičku nefropatiju dokazanu biopsijom⁷⁵.

Prema tome, dijabetičari tip 2 sa značajnom proteinurijom i retinopatijom najvjerojatnije imaju razvijenu dijabetičku nefropatiju, dok oni bez retinopatije i s proteinurijom imaju veću vjerojatnost da u podlozi imaju nedijabetičku bubrežnu bolest⁷⁶. U studiji Schwartz i sur. u 36 dijabetičara tipa 2 s nefropatijom učinjena je biopsija bubrega. U 17 biopsija bila je vidljiva dijabetička glomeruloskleroza s Kimmelstiel-Wilsonovim čvorićima, a u drugih 15 biopsija bile su vidljive promjene karakteristične za dijabetičku nefropatiju (skleroza mezangija), ali bez klasičnih čvorića. Bolesnici sa i bez čvorića nisu se razlikovali u duljini trajanja bolesti i regulaciji glikemije. Uočena je uska povezanost između teške retinopatije i nazočnosti Kimmelstiel-Wilsonovih čvorića. Razlog tomu je ostao nepoznat⁷⁷.

Prema K/DOQI 2007 smjernicama, etiologiju bubrežne bolesti u većine dijabetičara treba pripisati šećernoj bolesti, ako u bolesnika postoji patološka proteinurija i retinopatija⁷⁸. U slučaju odsutnosti retinopatije, treba ispitati nedijabetičke uzroke bubrežne bolesti.

BIOMARKERI DIJABETIČKE NEFROPATIJ E

Albuminurija je, za sada, jedini prihvaćen biomarker koji se koristi u dijagnostičke svrhe. Smatra se da će u budućnosti mjesto albuminurije popuniti

pojedini čimbenici rasta. Poznato je da su vrijednosti TGF beta, žilnog endotelnog čimbenika rasta (engl. *vascular endothelial growth factor* – VEGF) i CTGF povišene u plazmi i u urinu bolesnika s dijabetičkom nefropatijom⁷⁹⁻⁸¹.

NEDIJABETIČKA BUBREŽNA BOLEST

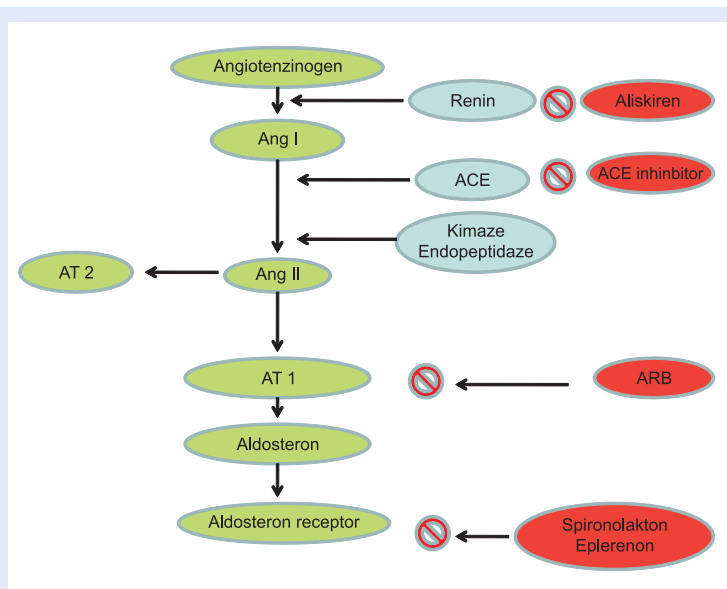
Proteinurija se u šećernoj bolesti ponekad javlja zbog primarne bolesti glomerula, a ne zbog razvoja dijabetičke nefropatije. U tom slučaju razlog bubrežnog oštećenja može biti membranska nefropatija, bolest minimalnih promjena, IgA nefropatija, fokalna glomeruloskleroza, Henoch-Schönlein purpura, proliferativni glomerulonefritis itd.

Glavni klinički znakovi koji ukazuju na to da se radi o primarnoj bolesti glomerula su:

- Početak proteinurije u prvih pet godina od postavljanja dijagnoze šećerne bolesti tipa 1. Pritajena slika nefropatije, prije njene kliničke manifestacije, postoji između 10 i 15 godina od početka šećerne bolesti tipa 1. To je razdoblje najvjerojatnije jednako i u šećernoj bolesti tipa 2, ali je točno vrijeme početka bolesti u tom slučaju teško utvrditi.
- Akutni nastup bubrežne bolesti. Dijabetička nefropatija bolest je koja se sporo razvija.
- Nazočnost crvenih krvnih stanica (uglavnom akantocita) i staničnih cilindara u sedimentu urina. Bolesnici s mikroskopskom hematurijom mogu imati benignu familijarnu hematuriju, koju ima oko 9 % populacije, sa ili bez dijabetičke nefropatije⁸².
- Odsutnost dijabetičke retinopatije ili neuropatije u dijabetičara tip 1. Nasuprot tomu, nedostatak retinopatije u dijabetičara tipa 2 ne isključuje postojanje dijabetičke nefropatije.
- Znakovi i/ili simptomi druge sistavne bolesti.
- Značajno smanjenje GFR (> 30 %) unutar dva do tri mjeseca nakon uvođenja ACEI ili blokatora receptora za angiotenzin II (engl. *angiotensin II receptor blocker* – ARB).

Nefroskleroza

Proteinurija i bubrežno zatajenje u dijabetičara mogu biti izazvani i drugim bolestima osim primarnih bolesti glomerula. Najčešće je to aterosklerotska žilna bolest (nefroskleroza) u starijih



Slika 5. RAAS i primjeri RAAS inhibitora koji su dostupni u oralnom obliku. ACE, angiotenzin-konvertirajući enzim; Ang I, angiotenzin I; Ang II, angiotenzin II; ARB, blokator angiotenzin-II receptora; AT1, angiotenzin II receptor tip 1; AT2, angiotenzin II receptor tip 2; RAAS, renin-angiotenzin-aldosteron sustav.

Figure 5. The RAAS and examples of RAAS inhibitors that are available for oral treatment.

ACE, angiotensin-converting enzyme; Ang I, angiotensin I; Ang II, angiotensin II; ARB, angiotensin-II-receptor blocker; AT 1, angiotensin II type 1 receptor; AT2, angiotensin II type 2 receptor; RAAS, renin-angiotensin-aldosterone system.

dijabetičara tipa 2⁸³. Ta se bolest ne može sa sigurnošću klinički razlikovati od dijabetičke nefropatije bez učinjene biopsije bubrega. To u većini slučajeva nije nužno, budući da postavljanje točne dijagnoze u toj skupini bolesnika nije od kliničkog značaja. Ono što ide u prilog nefrosklerozi jest značajan porast serumskog kreatinina nakon uvođenja ACEI ili ARB zbog liječenja hipertenzije ili zbog usporavanja napredovanja kronične bubrežne bolesti. Isto se događa kada postoji obostrana stenoza bubrežne arterije.

LIJEČENJE

Stroga kontrola glikemije

Učinak stroge kontrole glikemije ovisi o stadiju šećerne bolesti u kojem je započeta te posljedičnoj normalizaciji metabolizma glukoze. Intenzivirano inzulinsko liječenje ima sljedeće učinke na bubrege:

- Djelomično umanjuje glomerularnu hipertrofiju i hiperfiltraciju (u bazalnom stanju i nakon

proteinskog obroka) koji su bitni čimbenici rizika za trajno oštećenje glomerula.

- Odglaš razvoju albuminurije⁸⁴. Intenzivirano inzulinsko liječenje do granično visoko normalnih vrijednosti glukoze umanjuje razvoj ili napredovanje dijabetičke nefropatije.
- Stabilizira ili smanjuje izlučivanje proteina u bolesnika s pojačanom proteinurijom. Taj učinak nije vidljiv ako bolesnik nije relativno normoglikemičan tijekom dvije godine. Nadalje, ponovna uspostava normoglikemije nakon kombiniranog presađivanja bubrega i gušterače u dijabetičara tipa 1 djeluje preventivno na povratak nefropatije u bubrežni presađak⁸⁵.
- Umanjuje napredovanje bubrežne bolesti u slučaju već razvijene proteinurije potvrđene semikvantitativnom metodom ("test-traka")
- Umanjuje količinu mezangija i mezangijskog matriksa.
- U nekih bolesnika debljina glomerularne i tubularne bazalne membrane te količina mezangija se normaliziraju, a glomerularni čvorići nestaju.
- Dolazi do smanjenja napredovanja tubularne atrofije.

Stroga kontrola krvnog tlaka

Stroga kontrola krvnog tlaka važna je u prevenciji napredovanja dijabetičke nefropatije i drugih komplikacija u dijabetičara tipa 2. Optimalna donja granica sistoličkog krvnog tlaka nije jasno definirana. Prema UKPDS studiji, svako sniženje sistoličkog krvnog tlaka za 10 mmHg smanjuje rizik za razvoj dijabetičkih komplikacija za 12 %, a najmanji rizik postoji za vrijednosti sistoličkog tlaka ispod 120 mmHg⁸⁵. U Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial pokazano je da sniženje sistoličkog krvnog tlaka do granice od 120 mmHg smanjuje rizik srčanožilne smrtnosti i zatajivanja srca (ali ne i infarkta miokarda) te smanjuje rizik za dvostruko povećanje serumskog kreatinina ili napredovanje do terminalnog bubrežnog zatajenja⁸⁷.

Prema važećim Smjernicama za liječenje arterijske hipertenzije, ciljni arterijski tlak bi u dijabetičara trebao biti < 130/80 mmHg, a s antihipertenzivnom terapijom može se započeti već kod visoko normalnih vrijednosti⁸⁸.

Inhibicija renin-angiotenzin-aldosteron sustava

Angiotenzin II najučinkovitiji je čimbenik RAAS, a nastaje kao rezultat niza proteolitičkih reakcija koje započinju raspadom angiotenzinogena pomoću renina na angiotenzin I (slika 5). RAAS je direktno u vezi s regulacijom krvnog tlaka, volumenom tjelesnih tekućina te žilnim odgovorom na ozljedu i upalu. Neprikladna aktivacija tog sustava uzrokuje povišenje krvnog tlaka, zadržavanje tekućine te ima proupalni, protrombotski i proaterogeni učinak, a to dugoročno vodi nepovratnom oštećenju ciljnih organa. Iako su aldosteron, renin i produkti raspada angiotenzina I također uključeni, većina učinaka RAAS na ciljne organe posredovana je aktivnošću angiotenzina II koji se nalazi u cirkulaciji i tkivu. Angiotenzin II koji se u srcu, mozgu i bubrezima stvori alternativnim putevima preko kimaza i endopeptidaza učinkovitiji je od onog nastalog u cirkulaciji⁸⁹. Angiotenzin II vezuje se za AT1 i AT2 receptore. Aktivacija AT1 receptora odgovorna je za vazokonstrikciju, oslobađanje aldosterona, žilnu pregradnju, oksidativni stres te ima proupalni, proaterogeni i protrombotski učinak⁹⁰. Aktivacijom AT2 receptora dolazi do vazodilatacije, inhibicije rasta te antiaterogenog učinka, ali i do hipertrofije srca te slabije revaskularizacije nakon opstrukcije koronarne ili periferne arterije⁹¹. Ondetti i sur. su 1977. godine razvojem prvog ACEI (kaptoprila) za liječenje renovaskularne hipertenzije započeli novu eru u istraživanju patofiziološke uloge RAAS u bolesti bubrega⁹². Zatz i sur. su 1986. godine dali prvi dokaz o ulozi RAAS u patogenezi i napredovanju dijabetičke nefropatije time što su dokazali da enalapril smanjuje glomerularnu kapilarnu hipertenziju, strukturalnu ozljedu glomerula te proteinuriju u dijabetičkih štakora⁹³. Kasnije studije potvrdile su da angiotenzin II ima ključnu ulogu u funkcionalnim i strukturnim promjenama koje povezuju proteinuriju s razvojem dijabetičke nefropatije. Uz pleiotropne učinke, angiotenzin II djeluje na strukturu glomerularne filtracijske membrane i samim time što inducira pregradnju citoskeleta podocita i uzrokuje njihovu apoptozu što pridonosi lakšoj ultrafiltraciji proteina plazme⁹⁴. Renoprotektivni učinak ACEI i ARB potvrđen je meta-analizom, prema kojoj ACEI i ARB smanjuju albuminuriju u dijabetičara učinkovitije od antihipertenziva s mehanizmom djelovanja koji isključuje RAAS⁹⁵. Rano

započinjanje liječenja s ACEI može prevenirati pojavu mikroalbuminurije, koja je rani znak oštećenja glomerula i biljeg srčanožilnog rizika u dijabetičara. Kasnije liječenje s ACEI ili ARB u dijabetičara tipa 2 s razvijenom dijabetičkom nefropatijom i proteinurijom nije dovoljno učinkovito. Povećanje doze ACEI i ARB iznad preporučenih vrijednosti za liječenje hipertenzije te njihova kombinacija predstavlja vrlo učinkovitu mjeru u smanjenju albuminurije⁹⁶. Antagonisti aldosteronskih receptora i inhibitori renina također smanjuju albuminuriju u dijabetičara, ali su potrebni veliki randomizirani klinički pokusi da bi se utvrdila njihova eventualna prednost nad ACEI i ARB, samih ili u kombinaciji⁹⁷.

Dislipidemija

Dislipidemija se javlja u svih dijabetičara, a njezina učestalost raste razvojem dijabetičke nefropatije. Agresivno snižavanje lipida u plazmi predstavlja važnu terapijsku intervenciju, budući da u dijabetičara postoji povećan rizik za razvoj koronarne žilne bolesti. Uz to, dislipidemija pridonosi razvoju dijabetičke nefropatije. Terapija dislipidemije statinima usporava napredovanje dijabetičke nefropatije⁹⁸. Uz statine, fenofibrat također smanjuje napredovanje albuminurije u dijabetičara⁹⁹. Uz protuupalni učinak, on smanjuje stvaranje kolagena tipa 1 u mezangijskim stanicama preko nuklearnih peroksidom proliferator-aktivirajućih receptora alfa (engl. *peroxisome proliferator-activated receptors* – PPAR)¹⁰⁰. Intenzivna kontrola glikemije, kontrola krvnog tlaka primjenom RAAS inhibitora te snižavanje lipida u serumu predstavljaju optimalan terapijski pristup u dijabetičara s razvijenom dijabetičkom nefropatijom (uključujući i stadij mikroalbuminurije).

Uloga ostalih čimbenika

Transformirajući čimbenik rasta beta (engl. *transforming growth factor beta* – TGF-beta) utječe na staničnu hipertrofiju i pojačanu sintezu kolagena. Inhibicija TGF-beta u eksperimentalnom modelu šećerne bolesti sprječava razvoj i napredovanje dijabetičke nefropatije¹⁰¹. Eksperimentalne studije pokazale su da nedihidropiridinski blokator kalcijских kanala (diltiazem) usporava napredovanje većine morfoloških promjena dijabetičke nefropatije¹⁰². S druge strane, diltiazem u

monoterapiji utječe na pojačanu tubulointersticijsku fibrozu i globalnu, a ne segmentalnu, glomeruloskleroze. Ovaj negativni učinak diltiazema može se ispraviti uvođenjem ACEI u liječenje.

PPAR imaju značajnu ulogu u regulaciji adipogeneze, metabolizma lipida, osjetljivosti na inzulin, upali i kontroli arterijskog tlaka, no izgleda da imaju i značajnu ulogu i u razvoju dijabetičke nefropatije u šećernoj bolesti tipa 2¹⁰³. Na eksperimentalnom životinjskom modelu dijabetičke nefropatije pokazano je da PPAR gama agonisti, kao npr. tiazolidinedoni (oralni hipoglikemici), smanjuju fibrozu, proliferaciju mezangija i upalu¹⁰⁴. Osim toga, ovi pripravci smanjuju albuminuriju u raznim stadijima dijabetičke nefropatije te utječu na sniženje krvnog tlaka¹⁰⁵. Da bismo sa sigurnošću mogli govoriti o njihovom eventualnom renoprotektivnom učinku, potrebno je sačekati rezultate randomiziranih kliničkih studija na većem broju bolesnika.

Nove terapijske strategije

Dosadašnji način liječenja nije uvijek učinkovit kod svih bolesnika. Zbog toga se razmatraju nove terapijske opcije.

Pokazano je da visoke doze tiamina i njegova derivata benfotiamina (S-benzoiltiamin-O-monofosfat) usporavaju razvoj mikroalbuminurije na životinjskom modelu, najvjerojatnije putem smanjenja aktivacije PKC, glikolizacije proteina i oksidativnog stresa¹⁰⁶. Tretiranje eksperimentalnih životinja s ALT-711, koji razlaže AGEs, utječe na snižavanje krvnog tlaka i bubrežnog oštećenja¹⁰⁷. PKC-beta inhibitor (ruboksistaurin), također u eksperimentalnih životinja, normalizira GFR, reducira ili smanjuje albuminuriju te poboljšava bubrežnu funkciju¹⁰⁸. Pimagedin (AGE inhibitor druge generacije) smanjuje albuminuriju i pad GFR u proteinuričnih dijabetičara tipa 1¹⁰⁹.

Za sada su rezultati manjih kliničkih studija oprečni, stoga treba sačekati rezultate velikih randomiziranih kliničkih studija.

U eksperimentalnom modelu inducirane glomeruloskleroze, administracija modificiranog heparin glikozaminglikana prevenira albuminuriju te akumulaciju proteina izvanstaničnog matriksa kao i pojačanu ekspresiju TGF-beta¹¹⁰. Iako su animalni modeli bili obećavajući, u velikoj multicentričnoj studiji SUN-Micro-Trial primjena sulodexida nije

ostvarila primarni ishod, odnosno u terapijskoj skupini nije bilo značajne razlike u redukciji albuminurije¹¹¹.

ZAKLJUČAK

Unatrag nekoliko godina svjedoci smo velikog napretka u razumijevanju čimbenika rizika i mehanizama razvoja dijabetičke nefropatije te mogućnosti liječenja bolesnika radi sprječavanja napredovanja dijabetičke nefropatije.

Rano otkrivanje ove kronične komplikacije šećerne bolesti uz liječenje glavnih čimbenika rizika (hiperglikemije, hipertenzije i dislipidemije) te uporaba renoprotektivnih lijekova (ACEI i ARB), vode ka smanjenju napredovanja ove bubrežne bolesti. Liječenje povišenog krvnog tlaka je prioritet. Sve navedene mjere vode ka smanjenju ukupne i srčanožilne smrtnosti bolesnika sa šećernom bolešću.

LITERATURA

1. Reutens AT, Prentice L, Atkins R. The Epidemiology of Diabetic Kidney Disease, In: Ekoe J (ed.) The Epidemiology of Diabetes Mellitus, 2008. John Wiley & Sons Ltd: Chichester. 499-518.
2. Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, Bilous WR, Cull AC, Holman RR. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: The United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int* 2003;225-32.
3. Kimmelstiel P, Wilson C. Benign and malignant hypertension and nephrosclerosis. A clinical and pathological study. *Am J Pathol* 1936;12:45-8.
4. Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B (eds). Interna medicina. 4. izd. Zagreb: Naklada Ljevak, 2008;1258-9.
5. Mogensen CE. Microalbuminuria, blood pressure and diabetic renal disease: origin and development of ideas. *Diabetologia* 1999;42:263-85.
6. Buchan IE (ed.) Arcus QuickStat Biomedical version. 1. izd. Cambridge: Addison Wesley Longman Ltd; 1997.
7. Viberti GC, Hill RD, Jarrett RJ, Argyropoulos A, Mahmud U, Keen H. Microalbuminuria as a predictor of clinical nephropathy in insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet* 1982;1:1430-2.
8. Mogensen CE. Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity-onset diabetes. *N Engl J Med* 1984;310:356-60.
9. Orchard TJ, Dorman JS, Maser RE, Becker DJ, Drash AL, Ellis D et al. Prevalence of complications in IDDM by sex and duration. Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study II. *Diabetes* 1990;39:1116-24.
10. Chaturvedi N, Bandinelli S, Mangili R, Penno G, Rottiers RE, Fuller JH. Microalbuminuria in type 1 diabetes: rates, risk factors and glycemic threshold. *Kidney Int* 2001;60:219-27.
11. Hovind P, Tarnow L, Rossing P, Jensen BR, Graae M, Torp I et al. Predictors of the development of microalbuminuria and macroalbuminuria in patients with type 1 diabetes: inception cohort study. *BMJ* 2004;328:1105-8.

12. Young BA, Maynard C, Boyko EJ. Racial differences in diabetic nephropathy, cardiovascular disease, and mortality in a national population of veterans. *Diabetes Care* 2003;26:2392-9.
13. Cowie CC, Port FK, Wolfe RA, Savage PJ, Moll PP, Hawthorne VM. Disparities in incidence of diabetic end-stage renal disease according to race and type of diabetes. *N Engl J Med* 1989;321:1074-9.
14. Craig KJ, Donovan K, Munnery M, Owens DR, Williams JD, Phillips AO. Identification and management of diabetic nephropathy in the diabetes clinic. *Diabetes Care* 2003;26:1806-11.
15. Nacionalni registar osoba sa šećernom bolešću CroDiab – izvješće za 2009. Available at: <http://www.hzjz.hr/publikacije/crodiabreg2009.pdf> Accessed September 23rd, 2010.
16. Caramori ML, Kim Y, Huang C, Fish AJ, Rich SS, Miller ME et al. Cellular basis of diabetic nephropathy 1. Study design and renal structural-functional relationships in patients with long-standing type 1 diabetes. *Diabetes* 2002;51:506-13.
17. Solini A, Dalla Vestra M, Saller A, Nosadini R, Crepaldi G, Fioretto P. The angiotensin-converting enzyme DD genotype is associated with glomerulopathy lesions in type 2 diabetes. *Diabetes* 2002;51:251-5.
18. Rudberg S, Rasmussen LM, Bangstad HJ, Osterby R. Influence of insertion/deletion polymorphism in the ACE-I gene on the progression of diabetic glomerulopathy in type 1 diabetic patients with microalbuminuria. *Diabetes Care* 2000;23:544-8.
19. Harris RD, Steffes MW, Bilous RW, Sutherland DER, Maue SM. Global glomerular sclerosis and glomerular arteriolar hyalinosis in insulin dependent diabetes. *Kidney Int* 1991;40:107-14.
20. Olson JL, de Zeeuw AG, Heptinstall RH. Glomerular hyalinosis and its relation to hyperfiltration. *Lab Invest* 1985;52:387-98.
21. Ruggenti P, Gambaro V, Perna A, Bertani T, Remuzzi G. The nephropathy of non-insulin-dependent diabetes: Predictors of outcome relative to diverse patterns of renal injury. *J Am Soc Nephrol* 1998;9:2336-43.
22. Reddy GR, Kotlyarevskaya K, Ransom RF, Menon RK. The podocyte and diabetes mellitus: is the podocyte the key to the origins of diabetic nephropathy? *Curr Opin Nephrol hypertens* 2008;17:32-6.
23. Tervaert TWC, Mooyaart AL, Amann K, Cohen AH, Cook HT, Drachenberg CB et al. On behalf of the Renal pathology Society. Pathologic Classification of Diabetic Nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. In Press 2010.
24. Nasr SH, D'Agati VD. Nodular glomerulosclerosis in the nondiabetic smoker. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:2032-6.
25. Olsen S, Mogensen CE. How often is NIDDM complicated with non-diabetic renal disease? An analysis of renal biopsies and the literature. *Diabetologia* 1996;39:1638-45.
26. Galešić K, Sabljarić Matovinović M, Prkačin I, Kovačević-Vojtušek I. Dijabetička nefropatija i primarne bolesti glomerula. *Liječ Vjesn* 2009;131:141-5.
27. Stadler G, Schmidt R. Severe functional disorders of glomerular capillaries and renal hemodynamics in treated diabetes mellitus during childhood. *Ann Pediatr (Paris)* 1959;193:129-38.
28. Mogensen CE. Kidney function and glomerular permeability to macromolecules in early juvenile diabetes. *Scand J Clin Lab Invest* 1971;28:79-90.
29. Serri O, Beauregard H, Brazeau P, Aribat T, Lambert J, Harris A et al. Somatostatin analogue, octreotide, reduces increased glomerular filtration rate and kidney size in insulin-dependent diabetics. *JAMA* 1991;265:888-92.
30. Hirschberg R, Brunori G, Kopple JD, Guler, HP. Effects of insulin-like growth factor I on renal function in normal men. *Kidney Int* 1993;43:387-97.
31. Hirschberg R, Kopple JD. The growth hormone-insulin-like growth factor I axis and renal glomerular filtration. *J Am Soc Nephrol* 1992;2:1417-22.
32. Cherney DZ, Sochett EB, Miller JA. Gender differences in renal responses to hyperglycemia and angiotensin-converting enzyme inhibition in diabetes. *Kidney Int* 2005;68:1722-8.
33. Passariello N, Sepe J, Marrazzo G, De Cicco A, Peluso A, Pisano MC et al. Effect of aldose reductase inhibitor (tolrestat) on urinary albumin excretion rate and glomerular filtration rate in IDDM subjects with nephropathy. *Diabetes Care* 1993;16:789-95.
34. Vallon V, Blantz RC, Thomson S. Glomerular hyperfiltration and the salt paradox in early type 1 diabetes mellitus: a tubulo-centric view. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:530-7.
35. Vallon V, Richter K, Blantz RC, Thomson S, Osswald H. Glomerular hyperfiltration in experimental diabetes mellitus: Potential role of tubular reabsorption. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:2569-76.
36. Vlassara H. Protein glycation in the kidney: Role in diabetes and aging. *Kidney Int* 1996;49:1795-804.
37. Zhou G, Li C, Cai L. Advanced glycation end-products induce connective tissue growth factor –mediated renal fibrosis predominately through transforming growth factor beta-independent pathway. *Am J Pathol* 2004;165:2033-43.
38. Sabbatini M, Sansone G, Uccello F, Giliberti A, Conte G, Andreucci VE. Early glycosilation products induce glomerular hyperfiltration in normal rats. *Kidney Int* 1992;42:875-81.
39. Heilig CW, Concepcion LA, Riser BL, Freytag SO, Zhu M, Cortes P. Overexpression of glucose transporters in mesangial cells cultured in a normal glucose milieu mimics the diabetic phenotype. *J Clin Invest* 1995;96:1802-14.
40. Lin CL, Wang JY, Huang YT, Kuo YH, Surendran K, Wang FS. Wnt/beta-catenin signaling modulates survival of high glucose-stressed mesangial cells. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:2812-20.
41. Cooper ME. Pathogenesis, prevention, and treatment of diabetic nephropathy. *Lancet* 1998;352:213-9.
42. van den Hoven MJ, Rops AL, Bakker MA, Aten J, Rutjes N, Roestenberg P et al. Increased expression of heparanase in overt diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2006;70:2100-8.
43. Dronavalli S, Duka I, Bakris GL. The pathogenesis of diabetic nephropathy. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008;4:444-52.
44. Daneman D, Crompton CH, Balfe JW, Sochett EB, Chatziliass A, Cotter BR et al. Plasma prorenin as an early marker of nephropathy in diabetic (IDDM) adolescents. *Kidney Int* 1994;46:1154-59.
45. Nguyen G. Renin/prorenin receptors. *Kidney Int* 2006;69:1503-6.
46. Ichihara A, Suzuki F, Nakagawa T, Kaneshiro Y, Takemitsu T, Sakoda M et al. Prorenin receptor blockade inhibits development of glomerulosclerosis in diabetic angiotensin II type 1a receptor-deficient mice. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:1950-61.
47. Hohenstein B, Hausknecht B, Boehmer K, Riess R, Brekken RA, Hugo CPM. Local VEGF activity but not

- VEGF expression is tightly regulated during diabetic nephropathy in man. *Kidney Int* 2006;69:1654-61.
48. Navarro-Gonzalez JF, Mora-Fernandez C. The role of inflammatory cytokines in diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:433-42.
 49. Langham RG, Kelly DJ, Maguire J, Dowling JP, Gilbert RE, Thomson NM. Over-expression of platelet-derived growth factor in human diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:1392-6.
 50. Wolf G, Ziyadeh FN. Molecular mechanisms of diabetic renal hypertrophy. *Kidney Int* 1999;56:393-405.
 51. Wang S, de Caestecker M, Kopp J, Mitu G, LaPage J, Hirschberg R. Renal bone morphogenetic protein-7 protects against diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:2504-12.
 52. Turk T, Leeuwis JW, Gray J, Torti SV, Lyons KM, Nguyen TQ et al. BMP signaling and podocyte markers are decreased in human diabetic nephropathy in association with CTGF overexpression. *J Histochem Cytochem* 2009;57:623-31.
 53. Langham RG, Kelly DJ, Cox AJ, Thomson NM, Holthöfer H, Zaoui P et al. Proteinuria and the expression of the podocyte slit diaphragm protein, nephrin, in diabetic nephropathy: effects of angiotensin converting enzyme inhibition. *Diabetologia* 2002;45:1572-6.
 54. Tap RJ, Shaw JE, Zimmet PZ, Balkau B, Chadban SJ, Tonkin AM et al. Albuminuria is evident in the early stages of diabetes onset: results from the Australian Diabetes, Obesity, and Lifestyle Study (AusDiab). *Am J Kidney Dis* 2004;44:792-8.
 55. Satko SG, Langefeld CD, Daeiagh P, Bowden DB, Rich SS, Freedman BI. Nephropathy in siblings of African Americans with overt type 2 diabetic nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2002;40:489-94.
 56. Brancati FL, Whittle JC, Whelton PK, Seidler AJ, Klag MJ. The excess incidence of diabetic end-stage renal disease among blacks. A population-based study of potential explanatory factors. *JAMA* 1992;268:3079-84.
 57. Svensson M, Nystrom L, Schon S, Dahlquist G. Age at onset of childhood-onset type 1 diabetes and the development of end-stage renal disease: a nationwide population-based study. *Diabetes Care* 2006;29:538-42.
 58. Patel A; ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:829-40.
 59. Randeree HA, Omar HA, Motala AA, Seedat MA. Effect of insulin therapy on blood pressure in NIDDM patients with secondary failure. *Diabetes Care* 1992;15:1258-63.
 60. Nosadini R, Sambataro M, Thomaseth K, Pacini G, Cipollina MR, Brocco E et al. Role of hyperglycemia and insulin resistance in determining sodium retention in non-insulin-dependent diabetes. *Kidney Int* 1993;44:139-46.
 61. Cruickshank K, Riste L, Anderson SG, Wright JS, Dunn G, Gosling RG. Aortic pulse-wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance: an integrated index of vascular function? *Circulation* 2002;106:2085-90.
 62. Pavkov Me, Bennett PH, Knowler WC, Krakoff J, Sievers ML, Nelson RG. Effect of youth-onset type 2 diabetes mellitus on incidence of end-stage renal disease and mortality in young and middle-aged Pima Indians. *JAMA* 2006;296:421-6.
 63. Tuttle KR, Bruton JL, Perusek MC, Lancaster JL, Kopp DT, DeFronzo RA. Effect of strict glycemic control on renal hemodynamic response to amino acids and renal enlargement in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1991;324:1626-32.
 64. Vora JP, Dolben J, Dean JD, Thomas D, Williams JD, Owens DR et al. Renal hemodynamics in newly presenting non-insulin dependent diabetes mellitus. *Kidney Int* 1992;41:829-35.
 65. Gambará V, Mecca G, Remuzzi G, Bertani T. Heterogeneous nature of renal lesions in type II diabetes. *J Am Soc Nephrol* 1993;3:1458-66.
 66. Earle K, Viberti GC. Familial, hemodynamic and metabolic factors in the predisposition to diabetic kidney disease. *Kidney Int* 1994;45:434-7.
 67. Hayashi K, Epstein M, Loutzenheiser R, Forster H. Impaired myogenic responsiveness of afferent arteriole in streptozotocin-induced diabetic rats: Role of eicosanoid derangements. *J Am Soc Nephrol* 1992;2:1578-86.
 68. Bash LD, Selvin E, Steffes M, Coresh J, Astor BC. Poor glycemic control in diabetes and the risk of incident chronic kidney disease even in the absence of albuminuria and retinopathy: Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Arch Intern Med* 2008;168:2440-7.
 69. Krolewski M, Eggers PW, Warram JH. Magnitude of end stage renal disease in IDDM: A 35 year follow-up study. *Kidney Int* 1996;50:2041.
 70. Saiki A, Nagayama D, Ohhira M, Endoh K, Ohtsuka M, Koide N et al. Effect of weight loss using formula diet on renal function in obese patients with diabetic nephropathy. *Int J Obes (Lond)* 2005;29:1115-20.
 71. Hovind P, Rossing P, Tarnow L, Parving HH. Smoking and progression of diabetic nephropathy in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:911-6.
 72. Ahmed SB, Hovind P, Parving HH, Rossing P, Price DA, Laffel LM et al. Oral contraceptives, angiotensin-dependent renal vasoconstriction, and risk of diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 2005;28:1988-94.
 73. Chavers BM, Mauer SM, Ramsay RC, Steffes MW. Relationship between retinal and glomerular lesions in IDDM patients. *Diabetes* 1994;43:441-6.
 74. Parving HH, Gall MA, Skott P, Jorgensen HE, Lokkegaard H, Jorgensen F et al. Prevalence and causes of albuminuria in non-insulin-dependent diabetic patients. *Kidney Int* 1992;41:758-62.
 75. Christensen PK, Larsen S, Horn T, Olsen S, Parving HH. Causes of albuminuria in patients with type 2 diabetes without diabetic retinopathy. *Kidney Int* 2000;58:1719-31.
 76. Huang F, Yang Q, Chen L, Tang S, Liu W, Yu X. Renal pathological change in patients with type 2 diabetes is not always diabetic nephropathy: a report of 52 cases. *Clin Nephrol* 2007;67:293-7.
 77. Schwartz MM, Lewis EJ, Leonard-Martin T, Lewis JB, Batlle D. Renal pathology patterns in type II diabetes mellitus: Relationship with retinopathy. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:2547-52.
 78. K/DOQI clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for diabetes and chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2007;49(2 Suppl 2):S12.
 79. Nguyen TQ, Tarnow L, Jorsal A, Oliver N, Roestenberg P, Ito Y et al. Plasma connective tissue growth factor is an independent predictor of end-stage renal disease and mortality in type 1 diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 2008;31:1177-82.

80. Nguyen TQ, Tarnow L, Andersen S, Hovind P, Parvinh HH, Goldschmeding R et al. Urinary connective tissue growth factor excretion correlates with clinical markers of renal disease in a large population of type 1 diabetic patients with diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 2006;29:83-8.
81. Pfeiffer A, Middelberg-Bisping K, Drewes C, Shatz H. Elevated plasma levels of transforming growth factor-beta 1 in NIDDM. *Diabetes Care* 1996;19:1113-7.
82. Heine GH, Sester U, Girndt M, Kohler H. Acanthocytes in the urine: useful tool to differentiate diabetic nephropathy from glomerulonephritis? *Diabetes Care* 2004;27:190-4.
83. Myers DI, Poole LJ, Imam K, Scheel PJ, Eustace JA. Renal artery stenosis by three-dimensional magnetic resonance angiography in type 2 diabetics with uncontrolled hypertension and chronic renal insufficiency: Prevalence and effect on renal function. *Am J Kidney Dis* 2003;41:351-9.
84. Writing Team for the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Sustained effect of intensive treatment of type 1 diabetes mellitus on development and progression of diabetic nephropathy: the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) study. *JAMA* 2003;290:2159-67.
85. Fioretto P, Sutherland DE, Najafian B, Mauer M. Remodeling of renal interstitial and tubular lesions in pancreas transplant recipients. *Kidney Int* 2006;69:907-12.
86. Ferrario CM. Role of angiotensin II in cardiovascular disease therapeutic of more than a century of research. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2006;7:3-14.
87. Berl T, Hunsicker LG, Lewis JB, Pfeffer MA, Porush JG, Rouleau JL et al. Impact of achieved blood pressure on cardiovascular outcomes in the irbesartan diabetic nephropathy trial. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:2170-79.
88. European Society of Hypertension. Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *Journal of Hypertension* 2007;25:1105-87.
89. Cooper ME. The role of the renin-angiotensin-aldosterone system in diabetes and its vascular complications. *Am J Hypertens* 2004;17:165-205.
90. Hilgers KF, Mann JF. ACE inhibitors versus AT(1) receptor antagonists in patients with chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:1100-8.
91. Reudelhuber TL. The continuing saga of the AT2 receptor: a case of the good, the bad, and the innocuous. *Hypertension* 2005;46:1261-2.
92. Ondetti MA, Rubin B, Cushman DW. Design of specific inhibitors of angiotensin-converting enzyme: new class of orally active antihypertensive agents. *Science* 1977;196:441-4.
93. Zatz R, Dunn BR, Meyer TW, Anderson S, Rennke HG, Brenner BM. Prevention of diabetic glomerulopathy by pharmacological amelioration of glomerular capillary hypertension. *J Clin Invest* 1986;77:1925-30.
94. Perico N, Benigni A, Remuzzi G. Present and future drug treatments for chronic kidney disease: evolving targets in renoprotection. *Nat Rev Drug Discov* 2008;7:936-53.
95. Casas J, Chua W, Loukogeorgakis S, Vallance P, Smeeth L, Hingorani A et al. Effect of inhibitors of the renin-angiotensin system and other antihypertensive drugs on renal outcomes: systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2005;366:2026-33.
96. Jacobsen P, Andersen S, Rossing K, Jensen BR, Parving HH. Dual blockade of the renin-angiotensin system versus maximal recommended dose of ACE inhibition in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2003;63:1874-80.
97. Estacio RO. Renin-angiotensin-aldosterone system blockade in diabetes: role of direct renin inhibitors. *Postgrad Med* 2009;121:33-44.
98. Tonolo G, Velussi M, Brocco E, Abaterusso C, Carro A, Morgia G et al. Simvastatin maintains steady patterns of GFR and improves AER and expression of slit diaphragm proteins in type II diabetes. *Kidney Int* 2006;70:177-86.
99. Ansquer JC, Foucher C, Rattier S, Taskinen MR, Steiner G. Fenofibrate reduces progression to microalbuminuria over 3 years in a placebo-controlled study in type 2 diabetes: results from the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study (DAIS). *Am J Kidney Dis* 2005;45:485-93.
100. Park CW, Zhang Y, Zhang X, Wu J, Chen L, Cha DR et al. PPARalpha agonist fenofibrate improves diabetic nephropathy in db/db mice. *Kidney Int* 2006;69:1511-7.
101. Benigni A, Zoja C, Corna D, Zatelli C, Conti S, Campana M. Add On Anti-TGF-β Antibody to ACE Inhibitor Arrests Progressive Diabetic Nephropathy in the Rat. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:1816-24.
102. Gaber L, Walton C, Brown S, Bakris G. Effects of different antihypertensive treatments on morphologic progression of diabetic nephropathy in uninephrectomized dogs. *Kidney Int* 1994;46:161-9.
103. Guan Y. Peroxisome proliferator-activated receptor family and its relationship to renal complications of the metabolic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:2801-15.
104. Weissgarten J, Berman S, Efrati S, Rapaport M, Averbukh Z, Feldman L. Apoptosis and proliferation of cultured mesangial cells isolated from kidneys of rosiglitazone-treated pregnant diabetic rats. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:1198-204.
105. Bakris GL, Ruilope LM, McMorn SO, Weston WM, Heise MA, Freed MI et al. Rosiglitazone reduces microalbuminuria and blood pressure independently of glycemia in type 2 diabetes patients with microalbuminuria. *J Hypertens* 2006;24:2047-55.
106. Babaei-Jadidi R, Karachalias N, Ahmed N, Battah S, Thornalley PJ. Prevention of incipient diabetic nephropathy by high-dose thiamine and benfotiamine. *Diabetes* 2003;52:2110-20.
107. Forbes JM, Thallas V, Thomas MC, Founds HW, Burns WC, Jerums G et al. The breakdown of preexisting advanced glycation end products is associated with reduced renal fibrosis in experimental diabetes. *FASEB J* 2003;17:1762-4.
108. Kelly DJ, Zhang Y, Hepper C, Gow RM, Jaworski K, Kemp BE et al. Protein kinase C β inhibition attenuates the progression of experimental diabetic nephropathy in the presence of continued hypertension. *Diabetes* 2003;52:512-8.
109. Bolton WK, Catran DC, Williams ME, Adler SG, Appel GB, Cartwright K et al. Randomized trial of an inhibitor of formation of advanced glycation end products in diabetic nephropathy. *Am J Nephrol* 2004;24:32-40.
110. Ceol M, Gambaro G, Sauer U, Baggio B, Anglani F, Forino M et al. Glycosaminoglycan therapy prevents TGF-beta1 overexpression and pathologic changes in renal tissue of long-term diabetic rats. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:2324-36.
111. Burney BO, Kalaitzidis RG, Bakris GL. Novel therapies of diabetic nephropathy. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2009;18:107-11.